

Aus der Abteilung für Cytopathologie
(Leiter: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer)
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

Nachuntersuchung einer Familie mit balancierter Translokation und Häufung von Cyclopie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Manfred Splitt

1983

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. Brüster

Referent:

gez. Prof. Dr. Dr. Pfitzer

Koreferent:

gez. Prof. Dr. Röhrborn

Nachuntersuchung einer Familie mit balancierter Translokation und Häufung von Cyclopie

MANFRED SPLITT

1983

Reinvestigation on a family with balanced translocation and accumulation of cyclopism

Summary: Three members of a family with balanced translocation and accumulation of cyclopism were reinvestigated. G-Banding identified the translocation as a reciprocal translocation between the short arm of chromosome 3 and the long arm of chromosome 7 as rcp ($3p^-; 7q^+$) ($3p2.3; 7q3.6$).

Investigations on three further members of the family, all descendents of an elder brother of the eldest carrier of translocation proved normal karyotypes. So there is a strong probability that the translocation firstly appeared in the eldest member of the family.

Zusammenfassung: Es wurden drei Mitglieder einer Familie mit gehäuftem Auftreten von Cyclopie bei bekannter Chromosomentranslokation mittels der Giemsa-Banding-Technik nachuntersucht. Dabei fand sich eine reziproke Translokation zwischen dem kurzen Arm von Chromosom 3 und dem langen Arm von Chromosom 7 mit der Translokationsformel rcp ($3p^-; 7q^+$) ($3p2.3; 7q3.6$).

Bei der Untersuchung von drei weiteren Probanden, Nachkommen eines älteren Bruders des ältesten Translokationsträgers, fanden sich normale Karyogramme. Damit dürfte erwiesen sein, daß die Translokation bei den ältesten Mitglied der Familie zum ersten Mal auftrat.

Einleitung

Cyklopie ist eine seltene Missbildung, die in erster Linie durch eine mediane Orbita und eine rüsselförmige, kleine Nasenbildung, die Proboscis, charakterisiert ist (Abb. 1a-b). Sie stellt das formale Endglied der Missbildungsgruppe der Holoprosencephalien dar (MYER et al., 1963). Ihr Auftreten erfolgt in der Regel sporadisch, während nur wenige Fälle familiärer Häufung publiziert wurden (ELLIS, 1865; VAN DUYSE, 1898; KLOPFSTOCK, 1921; DOMINOK und KIRCHMAIR, 1961; MYER et al., 1963). Die umfangreichste Familienuntersuchung hatte das gleichzeitige Vorliegen einer balancierten Translokation $t(3;C)$ mit gehäuftem Auftreten von Cyklopie, Aborten und perinatalen Todesfällen ergeben (PFITZER und MÜNTEFERING, 1968 a und b). Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt, um in dieser Familie den zweiten Translokationspartner mittels der Technik des Giemsa-Banding zu identifizieren.

Material und Methoden

Von 3 Probanden mit nachgewiesener balancierter Translokation $t(3;C)$ und 3 weiteren, noch nicht untersuchten Personen aus einem Zweig derselben Familie wurden aus venösem Blut Lymphozytenkulturen angelegt und diese in üblicher Weise aufgearbeitet (MOOREHEAD et al., 1960). Nach einer Inkubationszeit von 70 Stunden mit Phytohämagglutinin wurde den Kulturen Colcemid ($0,25 \mu\text{g/ml}$) zugesetzt. Nach einer Einwirkungszeit von $11\frac{1}{2}$ Stunden wurden die Ansätze zentrifugiert und anschliessend erfolgte eine hypotone Behandlung mit $0,075$ molarer Kaliumchlorid-Lösung für 7 Minuten. Nach erneuter Zentrifugation wurde das Sediment mit Äthanol-Eisessig ($3:1$) fixiert. Nach dreifacher Wiederholung des Fixationsvorganges wurden die Präparate durch Auftropfen der Suspension auf vorgekühlte Objektträger hergestellt.

Nach 6 Tagen wurden die Präparate für 12 Stunden bei 60°C inkubiert. Am folgenden Tag erfolgte die proteolytische Behandlung mit Trypsin-Lösung (0.75 ml Trypsin in 100 ml NaCl-Lösung 0,9%) bei 37°C und das Einfärben der Präparate mit gepufferter Giemsa-Lösung bis zum Auftreten der charakteristischen G-Banden. Bei nicht ausreichend deutlichem Banding wurde die proteolytische Behandlung mit reduzierten Einwirkungszeiten wiederholt und erneut mit Giemsa gefärbt. Nach Trocknen der Präparate Eindecken mit Entellan.

Nach Durchmustern der Präparate wurden ausgesuchte Mitosen fotografiert und die Karyogramme gemäss den Empfehlungen der Pariser Konferenz (1971) erstellt.

Ergebnisse

PFITZER und MÜNTEFERING erstellten 1968 den Stammbaum einer Familie mit gehäuftem Auftreten von Cyklopie. Zwei der vier in dieser Familie aufgetretenen Cyklopen waren im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf seziiert worden (Abb. 1a-b). Es handelt sich um einen 45 Minuten alt gewordenen Jungen und eine mazerierte, weibliche Totgeburt. Vergleicht man die autoptischen Befunde, so bemerkt man, abgesehen von den geschlechtsspezifischen Unterschieden, eine weitgehende Übereinstimmung (Tabelle 1). Eine eingehende Untersuchung des Auges vom männlichen, lebengeborenen Probanden (HÖHFELD, 1969) hatte hier zwei Tracti optici ergeben im Gegensatz zum zweiten Fall des weiblichen Probanden.



670112



670614

Abb. 1a-b: Phänotypus der beiden untersuchten Cyclopen

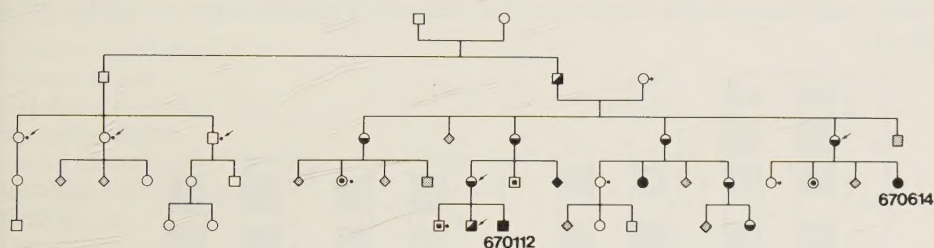
CYKLOPIE
 NASENRUDIMENT
 FEHLENDE SIEBBEINPLATTE
 ARHINENCEPHALIE
 FEHLENDE HEMISPÄRENTRENNUNG
 FEHLEN VON SEPTUM PELLUCIDUM, BALKEN UND FORNIX
 TIEFSITZENDE OHRMUSCHELN
 FEHLEN DES PHILTRUM
 ENGE MUNDHÖHLE

ZWEI TRACTI OPTICI
 ZWEILAPPUNG DER RECHTEN LUNGE
 LEISTENHODEN
 SCROTUM UND PENIS RUDIMENTÄR
 HYPOSPADIE

EIN TRACTUS OPTICUS
 MALROTATION

Tab. I Autopische Befunde der beiden Cyclopen.

Bei der Untersuchung der Chromosomen von 17 Familienmitgliedern wurde bei 9 Personen eine balancierte Translokation festgestellt. Alle Mütter der 4 Cyclopen gehörten zu dieser Gruppe (Abb. 2).



Zeichenerklärung

- ● ◆ Cyclopien
- ◼ ◉ balancierte Translokation
- ○ ◇ Abort, Fehlgeburt oder perinataler Todesfall
- ◻ ⊙ andere Mißbildungen
- normaler Chromosomensatz
- Giemsa-Banding

Abb. 2: Stammbaum der Familien mit 4 Cyclopen von 4 verschiedenen Müttern sowie einer Seitenlinie.

Mit den damals zur Verfügung stehenden Methoden konnte lediglich eines der bei der Translokation beteiligten Chromosomen, das Chromosom 3, sicher identifiziert werden. Das zweite beteiligte Chromosom wurde unter den grösseren Chromosomen der C-Gruppe vermutet.

Jetzt wurden erneut 6 Personen aus diesem Kreis mit den Methoden der Giemsa-Banding-Technik untersucht. Es handelt sich um die Personen, die im Stammbaum von 1968 mit II₅ (MS weiblich), III₅ (KS weiblich), nach erneuter Verheiratung jetzt KV weiblich), IV₂ (RS männlich) bezeichnet worden waren.

MS weiblich und KV weiblich sind Mütter von Cyclopen, RS männlich ist der phänotypisch gesunde Sohn von KV weiblich und Bruder des männlichen Cyclopen (Abb 1a).

Bei RS männlich war 1968 eine balancierte Translokation festgestellt worden. Die 3 weiteren Probanden sind Nachfahren des älteren Bruders von I₁ des Stammbaums von 1968. Sie stammen aus der zweiten Generation und sind somit Basen und Vettern ersten Grades von MS weiblich.

Es handelt sich um 2 Frauen (MC weiblich, KN weiblich) und einen Mann (WP männlich).

Von MS weiblich wurden insgesamt 41, von KV weiblich 45 und von RS männlich 53 Karyogramme ausgewertet. Davon waren 35 bzw. 37 und 44 Mitosen numerisch vollständig. Bei den restlichen Mitosen fehlten jeweils verschiedenen Chromosomen bzw. waren verschiedene Chromosomen überzählig. Von den anderen Probanden wurden jeweils 15 vollständige Karyogramme ausgewertet.

Bei den Probanden MC weiblich, KV weiblich, WP männlich wurden übereinstimmend normale Chromosomensätze bei allen vollständigen Karyogrammen gefunden (Abb. 3-5)*. Bei den ausgewerteten Karyogrammen mit einer Chromosomenzahl abweichend von 46 waren jeweils verschiedene Chromosomen überzählig oder fehlten, so dass es sich um präparationsbedingte Abweichungen handeln dürfte. Strukturelle Chromosomenanomalien wurden hier nicht gefunden.

Bei den Probanden mit früher nachgewiesener balancierter Translokation MS weiblich, KV weiblich und RS männlich (Abb. 6-9)* war übereinstimmend in sämtlich, numerisch vollständigen Karyogrammen eine balancierte Translokation zwischen dem kurzen Arm von Chromosom 3 und dem langen Arm von Chromosom 7 zu beobachten. Ein Substanzverlust oder eine Zunahme an Material sind an den Chromosomen nicht zu erkennen. Ebenso wenig gibt es einen Hinweis auf weitere strukturelle Anomalien neben der beschriebenen Translokation (Abb. 10 a-x)*.

Bei den Translokationschromosomen sind folgende Veränderungen zu beobachten (Abb. 11):

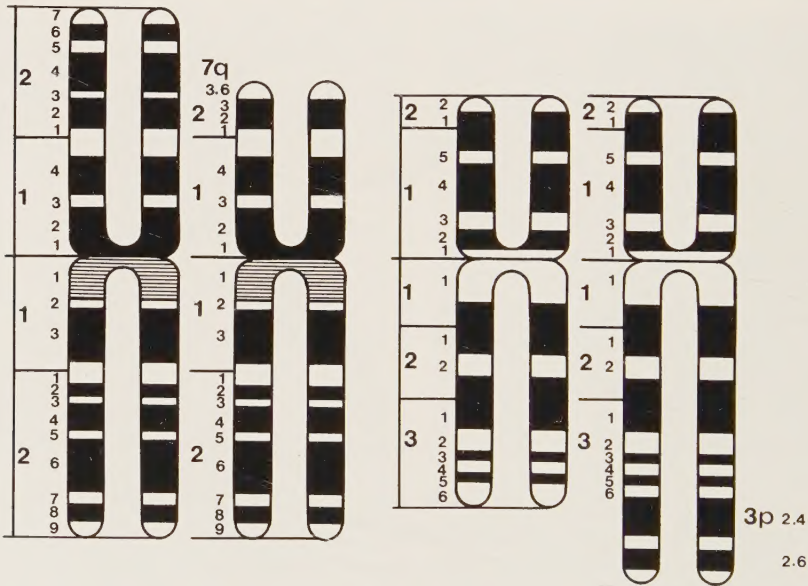


Abb. 11: Bandingschema der Chromosomen 3, 7, sowie der Translokationspartner rcp (3p-; 7q+)

Die Bruchstelle am kurzen Arm von Chromosom 3 liegt bei 2.3, die Insertionsstelle des translozierten Teils von 3p am distalen Ende des Chromosoms 7 bei 3.6. An das distale Ende des kurzen Arms von 3 ist vermutlich das distale Band 3.6 von Chromosom 7 reziprok transloziert.

Es handelt sich somit um eine reziproke Translokation mit der Formel rcp (3p-; 7q+) (3p2.3; 7q3.6).

In der 1968 untersuchten Familie waren zwischenzeitlich keine Geburten erfolgt, so dass keine neuen Probanden für eine cytogenetische Untersuchung zur Verfügung standen.

* Abb. 3-5; 6-9 und 10a siehe Bildteil

Erörterung

Bei der jetzt erneut durchgeführten Chromosomenuntersuchung von dreien der insgesamt neun Personen mit balancierter Translokation liessen sich die Befunde von PFITZER und MÜNTEFERING (1968, a+b) bestätigen. Die phänotypisch gesunden Probanden wiesen eine balancierte Translokation zwischen dem kurzen Arm von Chromosom 3 und dem langen Arm von Chromosom 7 auf.

Der damals cytogenetisch untersuchte Cyklop 670112 (Abb 1a) wies ein augenscheinlich intaktes Chromosomenpaar 3 auf sowie in 17 von 56 Karyogrammen ein zusätzliches kleines Fragment (PFITZER, 1967). Eine erneute Aufarbeitung der alten Präparate mit den Methoden der Giemsa-Banding-Technik gelang leider nicht. Es ist deshalb versucht worden, indirekt Rückschlüsse auf die Art der chromosomalen Aberration durch einen Vergleich der autoptischen Befunde der beiden untersuchten Cyklopen mit anderen Beobachtungen bei Anomalien der Chromosomen 3 und 7 zu ziehen (Tab. II).

	Chromosom 3	Chromosom 7
Geistige Retardierung	+ (p ⁺)	+
Mikrocephalus	+ (p ⁺)	+
Turriccephalus		+
Spina bifida	+	
Gaumen-Kieferspalte		+
Mikrognathie	+ (p ⁺)	+
Hypertelorismus	+ (p ⁺)	+
Hypotelorismus		+
Enge Lidspalten		+
Schräggestellte Augen	+	
Strabismus		+
Kurzer Nacken	+ (p ⁺)	+
Ohrmißbildungen	+	+
Clinodaktylie		+
Herzmißbildungen	+ (p ⁺)	+
Malrotation des Darmes	+	
Kryptorchismus	+	
Vermindertes Geburtsgewicht	(p ⁺)	+
Vermindertes Größenwachstum	+ (p ⁺)	+

Die mit (p⁺) gekennzeichneten Befunde werden häufiger bei der partiellen Trisomie für den kurzen Arm von Chromosom 3 gefunden.

Tab. II Übersicht über Mißbildungen bei Strukturanomalien der Chromosomen 3 und 7 (nach Yunis and Chandler, 1977)

Betrachtet man die in der Literatur beschriebenen Anomalien bei den Chromosomen 3 und 7 insgesamt (Tab. III), so fällt die grosse Zahl von Fallberichten über strukturelle Chromosomenanomalien auf. Komplette Trisomien oder Monosomien dieser grossen Chromosomen werden dagegen gelegentlich bei Aborten, aber nicht bei Lebendgeburten beobachtet. So wird die komplette Trisomie 3 z. B. bei 1% der karyotypierten Aborte diagnostiziert (YUNIS, E. et al., 1979).

Strukturelle Aberrationen		Chromosom	
		3	7
Deletionen	a) terminal	–	2
	b) interstitiell	1	4
	c) Ring-Chromosom	1	2
Duplikationen		1	1
Insertionen	a) direkt	2	–
	b) invers	2	–
Inversionen	a) pericentrisch	6	2
	b) paracentrisch	1	2
Dicentrisches Chromosom		–	1
Centromer-Fission		–	1
Rekombinationschromosom		1	–
Marker-Chromosom		1	–
Translokationen	a) einfach	29	42
	darunter 3-/7+ (AURIAS et al., 1978)		
	b) reziprok	5	2
	c) komplex	5	2

Tab. III Strukturelle Aberrationen der Chromosomen 3 und 7.

Den grössten Raum bei den Veröffentlichungen nehmen die einfachen Translokationen ein; für das Chromosom 3 sind 29 und für das Chromosom 7 42 Fälle beschrieben worden (BORGAKONKAR, 1977). Über eine Translokation zwischen dem Chromosom 3 und 7 wurde nur in einem Fall, von AURIAS (1978) berichtet. Dabei wurden allerdings keine Angaben über den Phänotypus des Spontanabortes gemacht und eine zytogenetische Untersuchung der Eltern fand nicht statt.

Untersucht man die definierten strukturellen Chromosomenanomalien von 3 und 7 hinsichtlich ihrer phänotypischen Auswirkungen, so muss man feststellen, dass es für die verschiedenen Anomalien keine konstanten Syndrome, sondern nur eine Vielzahl von sich überschneidenden Befunden gibt.

Die Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 3 wurde von mehreren Autoren beschrieben. Auswirkungen des Genotypus wurden von BUCHINGER et al. (1981) an Hand von zwei eigenen und sieben Literaturfällen diskutiert. Es fanden sich auch hier verschiedene Kopfmissbildungen, geistige Retardierung und Herzmissbildungen, jedoch keine Fälle von Holoprosenzephalie. Die Vielfalt von Missbildungen und die mangelnde Übereinstimmung zwischen den Fällen erlaubten keine Aufstellung eines 3p- Trisomie-Syndroms.

Missbildungen des knöchernen Schädels und des Zentralnervensystems, meist mit geistiger Retardierung vergesellschaftet, werden in der Literatur bei Strukturanaomalien praktisch sämtlicher autosomaler Chromosomen gefunden. Sie gehören zu den Kardinalsymptomen der autosomalen Chromosomenanomalien (VOGEL und MOTULSKY, 1979). Ein Hinweis auf Fälle von Holoprosencephalie oder Cyklopie ist der Tab. II nicht zu entnehmen.

Über die Cyklopie selbst liegen einige Berichte zytogenetischer Analysen von sporadisch aufgetretenen Fällen vor (COHEN und GORLIN, 1969; TAYSI und TINAZ-TEPE, 1972; GULOTTA et al., 1982). Teils ergaben sich normale Verhältnisse, in mehreren Fällen wurde jedoch eine Trisomie 13, selten eine Trisomie 18 oder 21, ein Ringchromosom 13, eine partielle Monosomie des kurzen Arms von Chromosom 18 oder eine Mosaik eine Monosomie G gefunden. Fälle familiär gehäuftes Auftretens von Cyklopie wurden – abgesehen vom vorliegenden Fall – bislang nicht cytogenetisch bearbeitet.

Experimentelle Untersuchungen am Modell trisomer Mäuse (PUTZ und GROPP, 1982) hatten eine Häufung von Holoprosencephalien bei Trisomie I der Maus ergeben.

Die anderen autoptischen Befunde, die bei unseren beiden Cyklopen erhoben worden waren, findet man bei einer Vielzahl von Chromosomenanomalien. Insbesondere werden cranio-faciale Dysmorphien, wie z.B. tiefsitzende Ohrmuscheln oder Genitalmissbildungen häufig gefunden (GROUCHY, 1977).

Betrachtet man das Verhalten einer balancierten Translokation während der Meiose (Abb. 12) so kommt man zu folgender Überlegung:

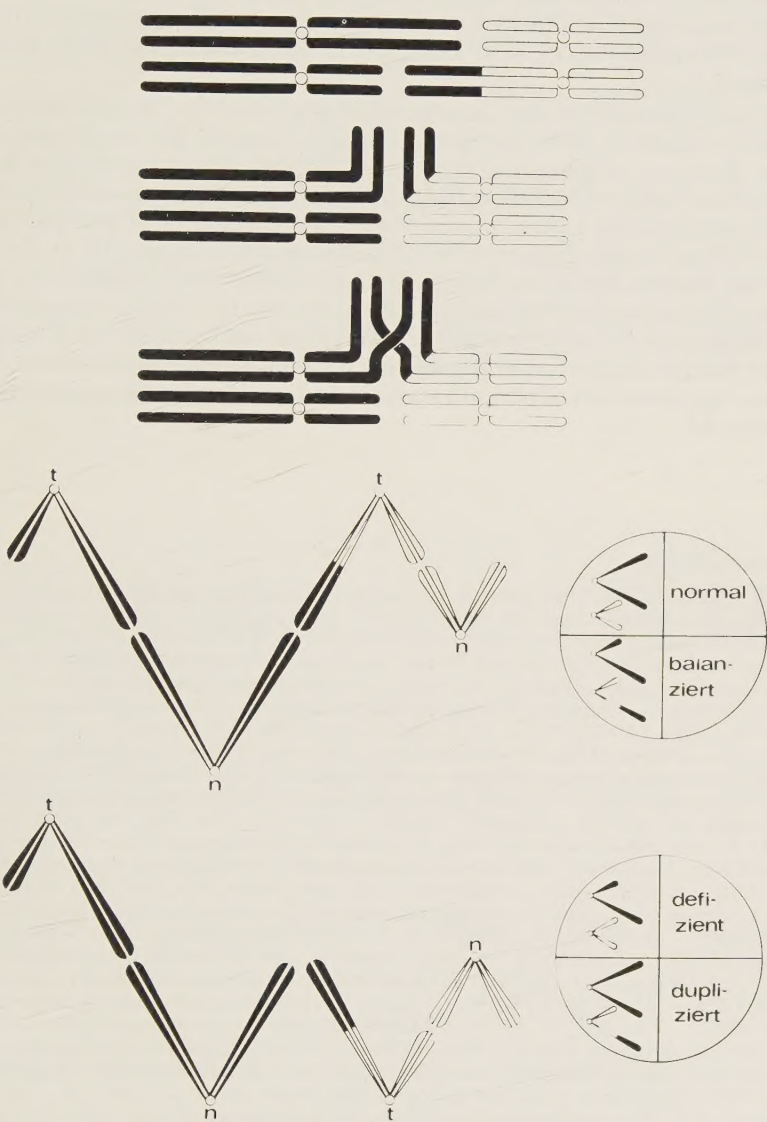


Abb. 12: Verhalten der Translokationschromosomen und ihrer Partner während des ersten Teilungsschrittes der Meiose

Während der Meiose muss die Paarung der homologen Chromosomenabschnitte bei den Trägern der balancierten Translokation zur Bildung eines Quadrivalents führen, dessen Einstellung in der Metaphase I in zwei Konfigurationen erfolgen kann: Bei der ersten Möglichkeit wandern beide Translokationschromosomen gemeinsam an einen Pol und demzufolge die beiden normalen Chromosomen an den anderen. Das Ergebnis werden zu gleichen Teilen normale oder wiederum balancierte Gameten sein.

Die zweite Möglichkeit der Anordnung führt zur Verteilung je eines Translokationschromosoms und eines normalen Chromosoms auf denselben Pol, was entweder zu defizienten oder duplizierten Gameten führen muss.

Da beim einzigen zytogenetisch untersuchten Cyklopen die beiden Chromosomen 3 vorhanden waren, muss er zur Gruppe mit Duplikation gehören. Es dürfte sich bei ihm also um eine partielle Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 3 handeln, der jedoch, wie bereits erörtert, kein einheitliches Missbildungssyndrom zugeordnet werden kann.

Die Imbalancen, die sich bei der Gametenbildung aus unserer Translokation ergeben, sind selbstverständlich nicht die einzig mögliche Ursache für das Entstehen einer Cyklopie. Dennoch scheint uns ein rein zufälliges Zusammentreffen bei einer Häufung von 4:30 gegenüber 4:266.000 (VERSCHUER, 1962) unwahrscheinlich. Bei unserer Familie handelt es sich um das familiäre Auftreten von Cyklopie bei gleichzeitigem Vorliegen einer balancierten Translokation $t(3;7) (p2.3;q3.6)$. Das einmal aufgetretene Minute dürfte ein Nebeneffekt und Folge eines meiotischen Interlokings sein. Die normalen Chromosomenbefunde bei der Nachkommenschaft des älteren Bruders von PP männlich, dem ersten Träger der balancierten Translokation in unserer Familie weisen ferner darauf hin, dass die Translokation erstmals bei PP männlich aufgetreten sein dürfte und von ihm an die folgenden Generationen weitergegeben wurde.

Literaturverzeichnis

- AURIAS, A., PRIEUR, M., DUTRILLAUX, B., LEJEUNE, J.: Systematic Analysis of 95 Reciprocal Translocations of Autosomes. *Hum. Genet.*, 45, 159-282 (1978) – BORGAONKAR, D. S. Chromosomal Variation in Man. Alan R. Liss, Inc. New York (1977) – BUCHINGER, G. WETTSTEIN, A., METZE, H.: Familial chromosome translocation $t(3;18) (p21;p11)$. *J. Med. Genetics* 18, 119-123 (1981) – COHEN, M. M., GORLIN, R. J.: Genetic considerations in a sibship of cyclopia and clefts. *Birthdefects* 5, 113-118 (1969) – DOMINOK, G. W., KIRCHMAIR, H.: Familiäre Häufung von Fehlbildungen der Arhinencephaliegruppe. *Z. Kinderheilk.* 85, 19-30 (1961) – DUYSE, D. VAN: Pathologie de la cyclopie. *Arch. Ophthalm. (Paris)* 18, 481-508 (1898) – ELLIS, R.: On a rare form of twin monstrosity. *Trans. obstet. Soc. London* 7, 160-164 (1865) – GROUCHY, J. DE: Atlas des maladies chromosomiques. Paris, Expansion scient. franc. (1977) – GULOTTA, F., REHDER, H., GROPP, A., FÖDISCH, H. J.: Holoprosencephalie-Arhinencephalie-Komplex bei Chromosomenanomalien im Vergleich zu anderen Ursachen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 66, (1982) (im Druck) – HÖHFELD, K.: Ein Fall von Zyklolie. *Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde* 154, 199-204 (1969) – KLOPFSTOCK, A.: Familiäres Vorkommen von Cyklopie und Arhinencephalie. *Msch. Geburtsh. Gynäk.* 56, 59-71 (1921) – MOORHEAD, P. S., NOWELL, P. C., MELLMAN, W. J., BATIPPS, D. M., HUNGERFORD, A.: Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20, 613-616 (1960) – MYER, W. DE, ZEMAN, W., PALMER, C. G.: Familiar alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate. Report of a patient with 46 Chromosomes. *Neurology (Minneapolis)* 13, 913-918 (1963) – PFITZER, P.: Extra minute chromosome in cyclops. *Lancet* II, 102-103 (1967) – PFITZER, P., MÜNTEFERING, H.: Cyclopism as a hereditary malformation. *Nature (Lond.)* 217, 1071-1072 (1968) – PFITZER, P., MÜNTEFERING, H.: Chromosomentranslokation bei familiärer gehäufter Cyclopie. *Virchows Arch. B*, 1, 323-341 (1968) – PUTZ, B., GROPP, A.: Pathologie von Chromosomenanomalien; Experimentalmolekell an der Maus. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 60 (1982) (im Druck) – TAYSI, K., TINAZTEPE, K.: Trisomy D and the cyclops malformation. *Am. J. D. Child.* 124, 710-713 (1972) – VERSCHUER, O. V.: Die Mutationsrate beim Menschen. *Forschungen zu ihrer Bestimmung. IV. Mitteilung: Die Häufigkeit krankhafter Erbmerkmale im Bezirk Münster.* *Z. menschl. Vererb.- u. Konst.-Lehre* 36, 383-412 (1962) – VOGEL, F., MOTULSKY, A. G.: *Human Genetics*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1979) – YUNIS, J. J., CHANDLER, M. E.: The chromosomes of man – clinical and biologic significance. *Am. J. Path.* 88, 466-495 (1977) – YUNIS, E., QUINTERO, L., CASTANEDA, A., RAMIREZ, E., LEIBOVICI, M.: Partial Trisomy 3q. *Hum. Genet.* 48, 318-320 (1979)

M.C. ♀

46;XX



Abb. 3: Normales Karyogramm des Probanden M.C.♀

K.N. ♀

46;XX

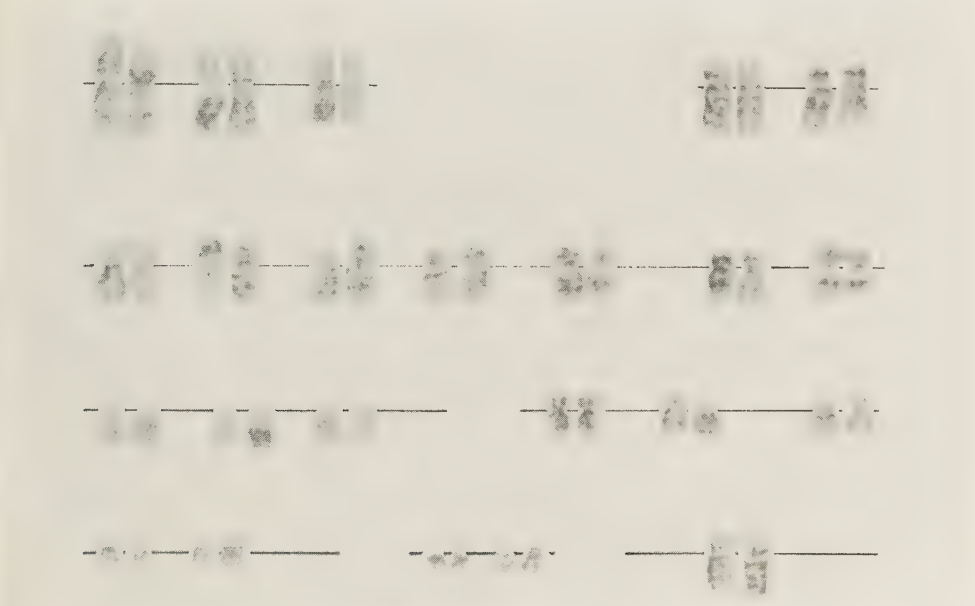
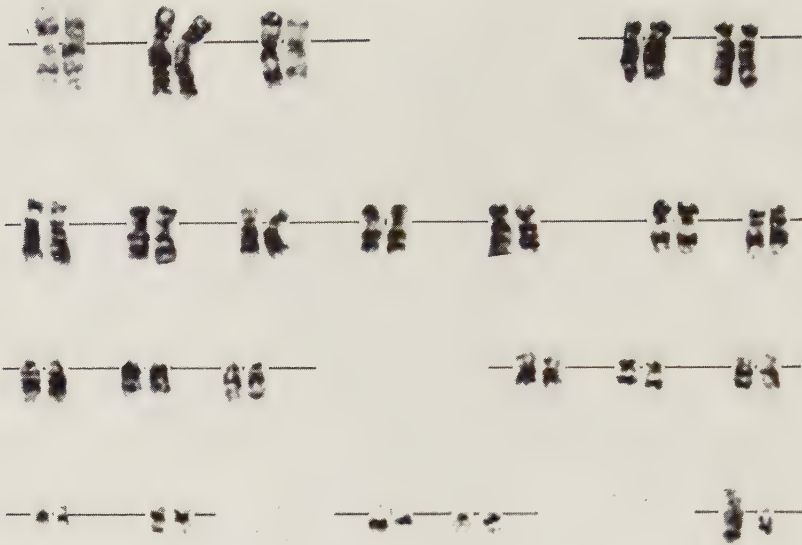


Abb. 4: Normales Karyogramm des Probanden K.N.♀

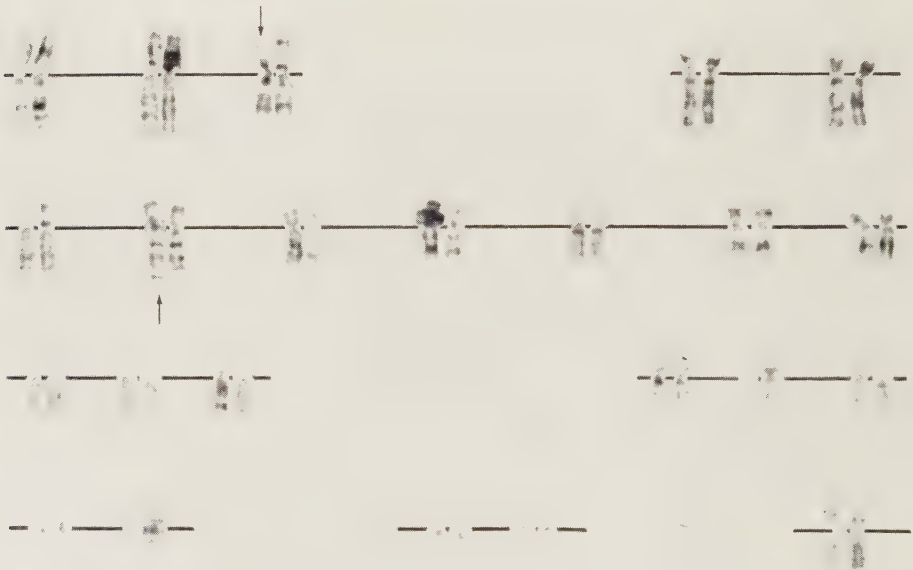
W.P. ♂



46,XY

Abb. 5: Normales Karyogramm des Probanden W.P. ♂

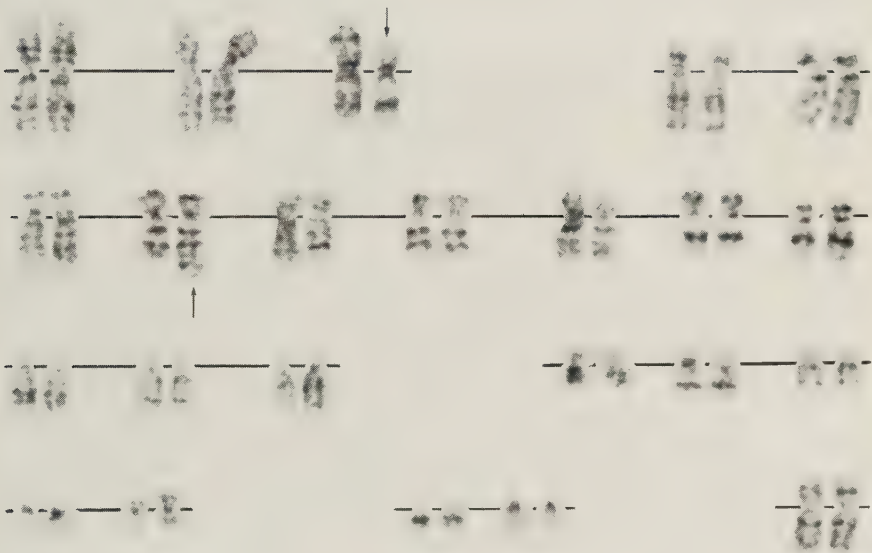
M.S. ♀



46,XXt(3;7)(p-;q+)

Abb. 6: Karyogramm des Probanden M.S. ♀ mit Translokation t(3;7)

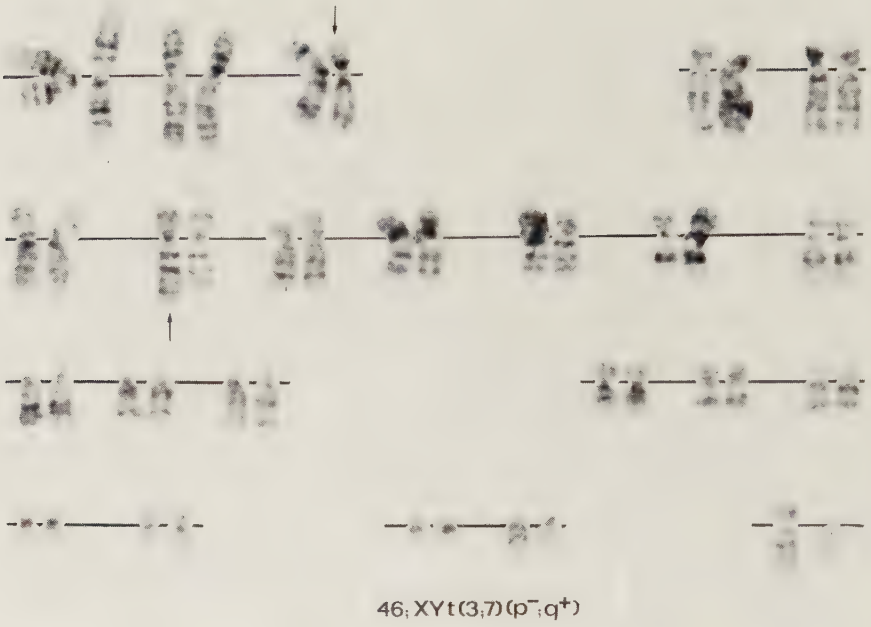
K.V.♀



46; XX t (3;7)(p 23;q36)

Abb. 7: Karyogramm des Probanden K.V.♀ mit Translokation t(3;7)

R.S. ♂



R.S. ♂



Abb. 8-9: Karyogramm des Probanden R.S. ♂ mit Translokation t(3;7)

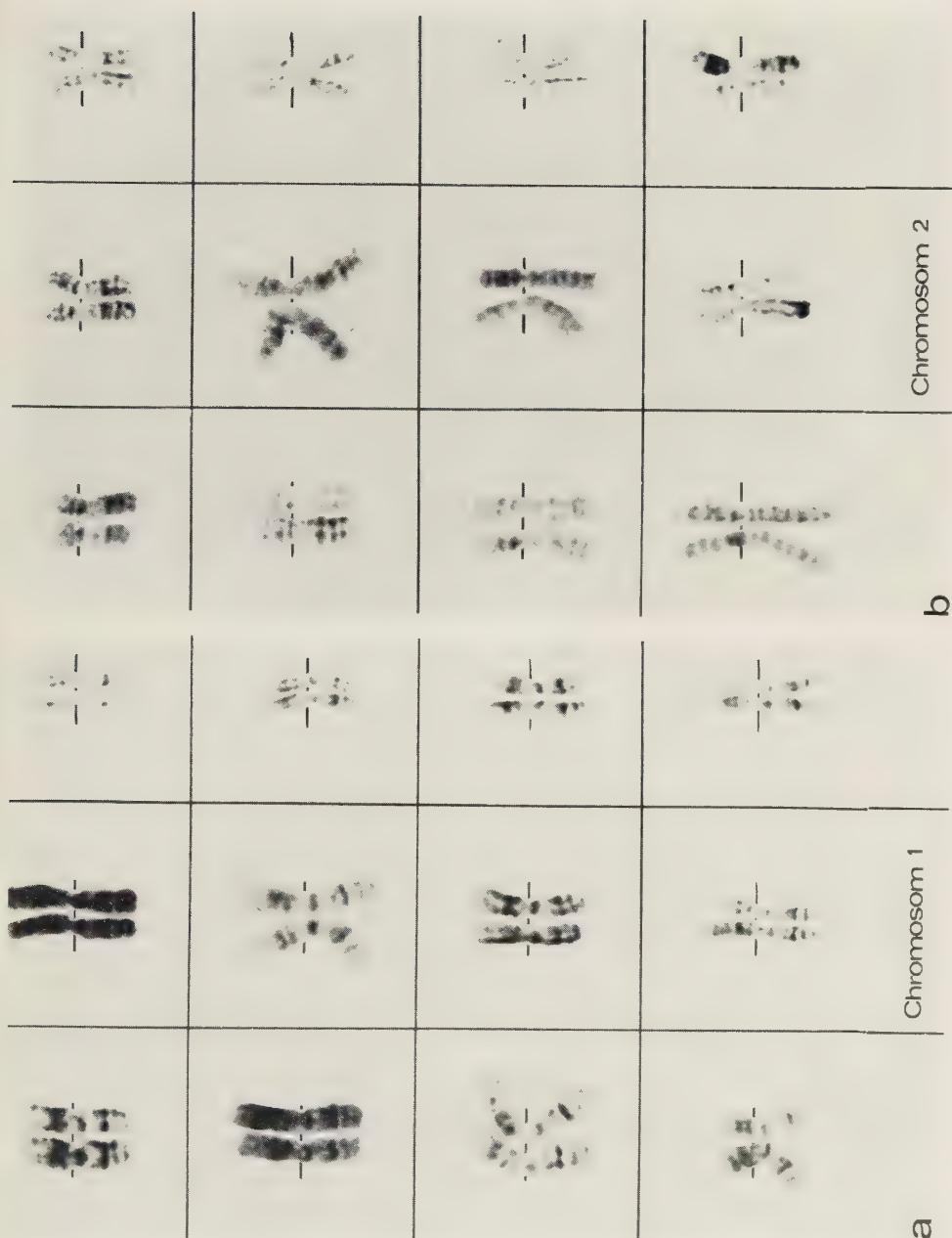
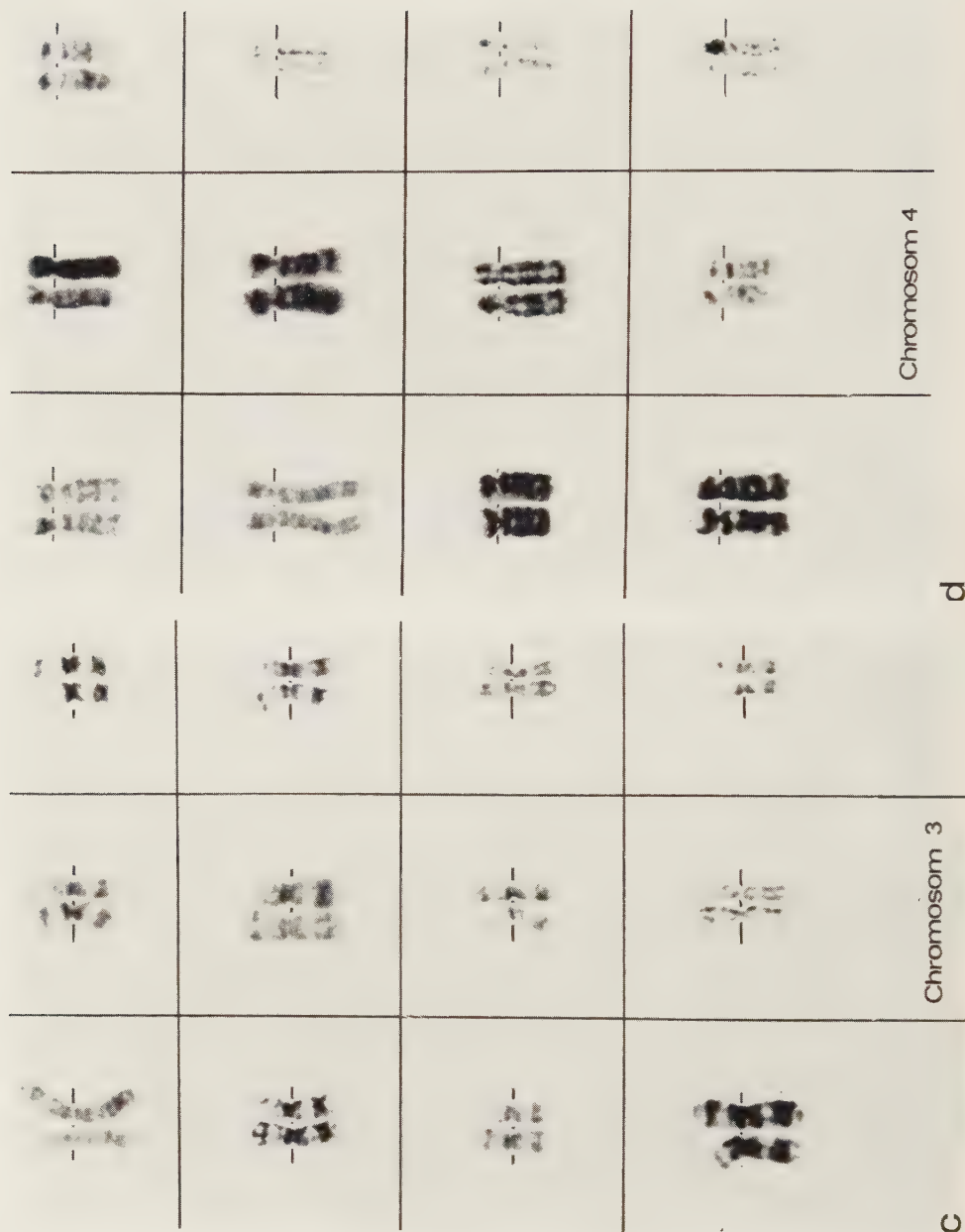
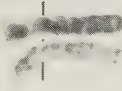
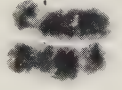
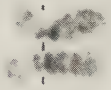
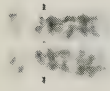
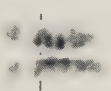


Abb. 10a-x: Gegenüberstellung aller Chromosomenpaare der Probanden mit Translokation $t(3;7)$



d

c

Chromosom 6

Chromosom 5

f

e

				g
				Chromosom 8

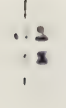
				Chromosom 9
				
				
				
				Chromosom 10
				

Chromosom 9

Chromosom 10

k

i

				Chromosom 11
				
				
				
				Chromosom 12
				

m

Chromosom 11

Chromosom 12

					
					
					
					
n			O		
Chromosom 13			Chromosom 14		

	Chromosom 15				
p					
					
					
q					
					
					
					

Chromosom 15

q

Chromosom 16

				r
				Chromosom 17
				s
				Chromosom 18
				
				

				Chromosom 19
				u
				Chromosom 20
				





Lebenslauf

Am 21. 4. 1948 wurde ich als Sohn des Buchbinders GUSTAV SPLITT und seiner Ehefrau ERNA, geb. Wermke, in Apolda/Thüringen geboren.

Von 1954-1962 besuchte ich die 8-stufige Grundschule in Essen. Anschließend nahm ich eine Lehre als Schriftsetzer auf, die ich 1965 mit der Gehilfenprüfung als Schriftsetzer abschloß. In der Zeit von 1969-1973 besuchte ich das Städt. Abendgymnasium zu Gelsenkirchen, wo ich am 22. 1. 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Zivildienstes nahm ich im Oktober 1974 an der Universität Düsseldorf das Medizinstudium auf. Im Oktober 1976 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1977 den Ersten Abschnitt und im August 1979 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Am 17. 10. 1980 bestand ich das medizinische Staatsexamen und am 4. 11. 1980 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Seit dem 4. 11. 1980 bin ich im Bethesda-Krankenhaus zu Duisburg als Assistenzarzt im Bereich Anästhesie/Intensivmedizin tätig.

Herrn Professor Dr. Dr. PFITZER, Leiter der Abteilung für Cytopathologie des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf und seinen Mitarbeitern danke ich herzlich für die mir so bereitwillig gewährte Unterstützung und Beratung. Frau PIEPENBROCK danke ich für die Zeichnungen und Frau BENTELE für die tatkräftige Hilfe bei den fototechnischen Arbeiten.

